様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月 １５ 日現在

機関番号：１２６０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2018
課題番号：１７Ｋ１５９２８

研究課題名（和文）胃粘膜の腸上皮化生と胃癌発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenic mechanism of intestinal metaplasia and gastric carcinoma

研究代表者
新倉　量太（Niikura, Ryota）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：９０６２５６０９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ヘリコバクターピロリ菌感染患者の除菌に関する臨床・組織学的所見を解析することで以下の3点について新たな知見を得ることができた。１）酸分泌抑制薬を使用することで、胃前庭部・体部の萎縮の改善効果が低下すること。２）酸分泌抑制薬の使用により、除菌後に胃癌の発生が増加すること。３）アスピリンによる発癌抑制効果は、diffuseとintestinal typeで異なること。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、ヘリコバクターピロリ菌の除菌後に起こる様々な胃粘膜変化について重要な知見を得ることができた。これらの知見は、ヘリコバクターピロリ菌除菌後に起こりうる胃癌の予測や予防に関して、極めて有用である可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：Our study investigated clinical and pathological findings of eradication in patients with Helicobacter Pylori. We have shown three new findings as follows.
(i) Acid suppression drug was associated with worsen reversibility of atrophy in antrum and corpus.
(ii) Acid suppression drug such as proton pump inhibitors was associated with increased risk of gastric cancer in patients with eradication of Helicobacter Pylori. (iii) Distinct chemopreventive effects of aspirin in diffuse and intestinal type of gastric cancer was found.

研究分野：胃癌

キーワード：Helicobacter pylori　gastric metaplasia　gastric atrophy　gastric cancer　proton pump inhibitor

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

我が国は胃癌の罹患率が非常に高く、悪性腫瘍死のなかで第 2 位を占める。胃癌の大部分を占める分化型胃癌は、ピロリ菌（HP）感染によって起きる慢性炎症が腸上皮化生と呼ばれる胃粘膜病変を前癌病変として発症すると考えられている。ヒトの疫学研究から、腸上皮化生ならびに萎縮変化は HP 除菌により変化することが知られているものの、どのようなメカニズムで胃の細胞が腸上皮化生細胞や萎縮の変化をきたすのかは未だに明らかではない。

２．研究の目的

本研究では、除菌後の腸上皮化生ならびに萎縮の変化とリプログラミング機構に着目し、これらのメカニズムならびに除菌後胃癌の発症メカニズムを解明することを目的とする。

３．研究の方法

（１）ピロリ菌除菌後の萎縮の改善効果

1996-2015 年にピロリ菌の除菌療法を行った 242 人の患者データを解析した。萎縮と腸上皮化生の変化は、胃前庭部と体部の胃粘膜の生検検体を用いて updated シドニー分類に基づいて評価を行った。酸分泌抑制薬の影響に関して、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、ヒスタミン 2 受容体拮抗薬（H2RA）、薬剤非使用者間で比較を行った。さらに腸上皮化生と萎縮の変化を認めた患者の胃粘膜においては、Caudal Related Homeobox Gene (CDX)1 と CDX2 による免疫染色を行い、その変化を比較した。

（２）酸分泌抑制薬による除菌後胃癌の発生リスク

547 人の除菌後胃癌患者に対して（対象期間：1998-2017 年）、その後の胃癌発症をアウトカムとして、後ろ向きコホート調査を行った。酸分泌抑制薬使用、組織学的所見（萎縮、腸上皮化生）を評価した。

（３）アスピリン使用による胃癌発癌の抑制効果は、胃癌の組織型によって異なる

1996-2017 年の東京大学医学部附属病院の内視鏡データベースを用いた。アスピリン使用者（NSAIDs 使用を含む）、非使用者をプロペンシティスコアによる 1：1 マッチングを行い、胃癌、腸上皮化生、好中球浸潤の割合を両群間で比較した。

４．研究成果

（１）ピロリ菌除菌後の萎縮の改善効果

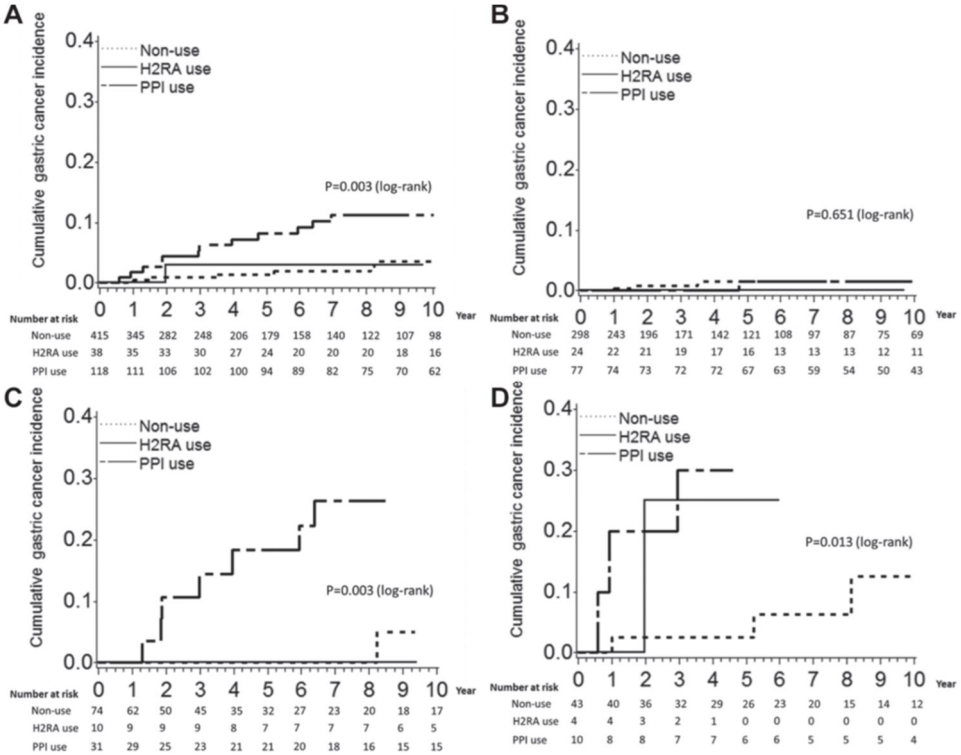
薬剤非使用者において、胃前庭部と体部の萎縮は経時的に改善した。PPI 使用者は胃体部において萎縮の改善は認めなかった。薬剤非使用者は PPI 使用者と比べて、有意に胃前庭部と体部の萎縮が改善した。腸上皮化生は、薬剤使用、非使用を問わず改善を認めなかった。

Sydney System Factor	PPI (n = 110)	H2RA (n = 33)	薬剤非使用 (n = 99)	p 値
	Score Coefficient (点)/年 (95% 信頼区間)			
萎縮 (前庭部)	−0.004 (−0.028 to 0.020)	−0.011 (−0.060 to 0.039)	−0.036 (−0.059 to −0.012)	**0.042**
萎縮 (体部)	−0.023 (−0.045 to −0.0002)	−0.021 (−0.050 to 0.009)	−0.030 (−0.052 to −0.007)	**0.020**
腸上皮化生(前庭部)	0.014 (−0.009 to 0.036)	−0.031 (−0.069 to 0.007)	−0.007 (−0.030 to 0.015)	0.271
腸上皮化生 (体部)	−0.003 (−0.020 to 0.013)	−0.007 (−0.033 to 0.019)	0.001 (−0.012 to 0.015)	0.077

CDX1 は胃前庭部と体部の両方において、腸上皮化生の改善と有意な関連を認めた。CDX2 は胃前庭部において、腸上皮化生の改善と有意な関連を認めた。

（２）酸分泌抑制薬による除菌後胃癌の発生リスク

平均観察期間 6.9 年において、24 人に胃癌が発症した。薬剤非使用者に対するプロトンポンプ阻害薬（PPI）使用者の胃癌発症調整ハザード比は、3.61 と有意な増加を認めた（図 A）。腸上皮化生が中等度の患者においては、PPI 使用者は薬剤非使用者と比べて、胃癌発症のリスクが有意に増加した（調整ハザード比 16.0）（図 C）。一方、腸上皮化生が軽度の患者においては、PPI 使用は胃癌のリスク増加と統計学的な関連を認めなかった（図 B）。



（3）アスピリン使用による胃癌発癌の抑制効果は、胃癌の組織型によって異なる

2082 人のアスピリン使用者と 2082 の非使用者を比較した。Diffuse-type 胃癌はアスピリン使用者の方が非使用者よりも 80%少なかった。2 年以上のアスピリン使用者において、Diffuse-type 胃癌は認めなかった。一方、Intestinal type 胃癌はアスピリン使用者は非使用者と比べて、有意に増加した。腸上皮化生や好中球浸潤は両群間で差を認めなかった。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　３　件）

①著者名：Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ogura K, Fujishiro M, Yamada A, Ushiku T, Konishi M, Fukayama M, Koike K.
論文課題：The Reduction in Gastric Atrophy after Helicobacter pylori Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion
雑誌名：Int J Mol Sci
査読の有無：有
巻：20.
発行年及びページ：2019 年 E1913

②著者名：Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K.
論文課題：Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for Helicobacter pylori: a retrospective cohort analysis.
雑誌名：Gut
査読の有無：有
巻：67
発行年及びページ：2018 年 1908-1910

③著者名：Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Konishi M, Suzuki N, Ihara S, Yamada A, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Distinct Chemopreventive
論文課題：Effects of Aspirin in Diffuse and Intestinal-Type Gastric Cancer.
雑誌名：Cancer Prev Res (Phila)
査読の有無：有
巻：11
発行年及びページ：2018 年 279-286

〔学会発表〕（計　０　件）

〔図書〕（計　０　件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計　０　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。